Lane Medical Library

# Ueber die Wirkung des Cholins auf den Blutdruck beim Menschen, insbesondere bei der arteriellen Hypertonie

STANFORD UNIVERSITY LIBRARY
OCT 27 1930

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
Einer hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Otto Grossmann
aus Straßburg i. E.,
approb. Arzt.

Heidelberg
Heidelberger Verlagsanstalt und Druckerei G. m. b. H.
1930.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München.
Tag der mündlichen Prüfung 27. XI. 29.
Referent: Prof. Dr. Klee;
Korreferent: Geh. Rat Prof. Dr. v. Romberg;
Dekan: Geh. Rat Prof. Dr. Straub.

Die ersten pharmakologischen Untersuchungen, denen das zuerst von Strecker (1) in der Galle gefundene, bald von Dybkowsky (2) als Zersetzungsprodukt von Lipoiden angesprochene Cholin unterzogen wurde, betrafen seine Wirkung auf den Zirkulationsapparat; Gaethgens (3), der sie im Jahr 1870 veröffentlichte, fand am Blutdruck zuerst ein Ansteigen, dann einen Abfall. Von Asher und Wood (4) 1899 — wurde „nach mehr oder minder deutlichem Abfall" nach einigen Sekunden ein — als zentral bedingt angesehenes — Ansteigen beobachtet, dem dann ein längerer Abfall folgte; bei gleichzeitiger Gabe von Atropin war der Anstieg deutlicher.

Gaethgens nannte, noch im Banne Dybkowsky's, der in der genannten Arbeit die Identität von Cholin und Neurin behauptet hatte, sein Versuchsmittel Neurin, der Beschreibung nach muß es sich jedoch um Cholin gehandelt haben. Asher und Wood sprechen von Cholin; eine Trennung beider Stoffe nahmen Mott und Halliburton in ihren im gleichen Jahr erschienenen Arbeiten (5) vor. Ihre Ergebnisse waren: bei Hunden in Chloroform- oder Morphinbetäubung tritt durch Cholin eine temporäre Blutdrucksenkung ein, die zum Teil auf Herzschwäche, zum Teil auf Dilatation peripherer Gefäße, besonders im Splanchnikusgebiet, beruht; diese periphere Gefäßerweiterung ist Folge direkter Wirkung des Cholins auf den Muskelmechanismus der Gefäße. Eine Steigerung bei vorheriger Atropinisierung wurde von ihnen ebenfalls beobachtet.

In einigen Fällen eine Steigerung auch ohne vorherige Betäubung beobachteten Osborne und Vincent (6), und Formanek (7) beschrieb als Ergebnis seiner Versuche: erst vorübergehende Senkung, dann erheblichen Anstieg.

Benelli (8) dagegen spricht das Cholin als blutdruckerniedrigend an und Lohmann (9) sah im Cholin, als „der den Blutdruck erniedrigenden Substanz der

Nebenniere", den Antagonisten des Adrenalins; ein Ausbleiben der senkenden Wirkung hielt er für erklärbar durch die Annahme des Vorhandenseins einer entsprechenden Menge von Adrenalin. Zu bestätigen schienen diese Annahme die Ergebnisse von Desgrez und Chevalier (10), daß bei gleichzeitiger Anwendung geeigneter Dosen beider Stoffe keine Wirkung am Blutdruck, bei Anwendung von Cholin allein hingegen eine kurze stärkere, dann eine länger dauernde schwächere Erniedrigung auftritt.

Während Modrakowsky (11), der vorwiegend Blutdrucksteigerungen durch Cholin erhielt, die abweichenden Resultate als zum Teil auf der Dosierung, zum Teil auf Verunreinigungen des käuflichen Cholins beruhend ansieht, — eine Ansicht, die von Popielski (12) wieder aufgegriffen wurde — suchte Abderhalden eine dreimal unter vier Fällen beobachtete Steigerung durch mangelhafte Narkose und Unruhe der Tiere oder durch Muskelzuckungen, die durch das Cholin verursacht wurden, zu erklären. Senkung ist für ihn die typische Wirkung, und er erklärt sie als die Folge einer Kombination von Stauung im Herzen und von peripheren Gefäßerweiterungen. Abderhalden und Müller (13), Müller (14).

Auch Klotz (15) erzielte beim Kaninchen in Urethannarkose beträchtliche Blutdrucksenkung. Pal (16) hat unter Verwendung stets gleicher Präparate und genauer Kontrolle auf Zersetzung sowohl depressorische wie pressorische Wirkung gesehen und führt — als neu — den Gedanken an individuelle Verschiedenheiten an; bei tiefster Narkose allerdings erhielt er Ergebnisse mehr zu Gunsten der Depression, bei weniger tiefer überwiegen die Steigerungen.

Die Notwendigkeit der Narkose beim Tierversuch zur Ausschaltung von Störungen durch körperliche Unruhe der Versuchstiere, ganz besonders aber zur Ausschaltung der gerade beim Blutdruck in Erscheinung tretenden psychischen Momente birgt so zahlreiche Fehlerquellen und schafft, abgesehen von der blutigen Methode der Druckmessung, so stark veränderte Bedingungen, daß daraus Schlüsse auf die zu erwartende Wirkung bei Anwendung am Menschen selbst bei besser übereinstimmenden Resultaten nicht gezogen werden könnten. Außerdem wurde fast ausschließlich subcutane Applikation vorgenommen, wodurch zu den individuellen auch noch die Verschieden-

heit der örtlichen Resorptionsbedingungen als störend hinzutraten.

Systematische Beobachtungen über die Wirkung des Cholins auf den Blutdruck beim Menschen sind bisher noch nicht gemacht worden.

Die Indikationen zu therapeutischer Anwendung beim Menschen —bei Neoplasmen (17. bis 27.), wo die angeblich elektiv cytolytische Eigenschaft des Cholins (17, 18, 28—31) und die Ähnlichkeit seiner Wirkung mit der der Röntgen- und Radiumstrahlen auf den Gesamtorganismus (18—20, 28, 29, 31—33) ausgenützt werden sollte, und bei der Tuberkulose (19, 20, 34—37), wo seine bakteriolytische Kraft (17, 28, 37—42) zur Wirkung kommen sollte — boten keine Veranlassung, den Effekt am Blutdruck zu verfolgen. Außerdem wurde auch hier die intravenöse Applikationsart, die die wenigsten Fehlerquellen in sich schließt, wegen der unangenehmen Nebenerscheinungen nur selten angewandt.

Als die Versuche, die vielen physiologischen Wirkungen des Cholins therapeutisch auszunützen, in der I. Medizinischen Klinik in München aufgenommen wurde, lagen über die bisherigen Ergebnisse therapeutischer Anwendung eigentlich nur Berichte von Mißerfolgen, über die Ergebnisse pharmakologischer Prüfung nur so widersprechende Angaben vor, wie sie oben für den Blutdruck zusammengestellt sind.

Mit anderer Dosierung und anderer Technik hofften wir die unangnehmen Erfahrungen der Autoren zu vermeiden und gingen daran, vorerst an orientierenden Versuchen ganz allgemein die Verträglichkeit therapeutischer Mindestdosen festzustellen und dabei möglichst umfangreiche Beobachtungen über die physiologischen Wirkungen zu machen. Über die Ergebnisse dieser Versuche ist an anderer Stelle (43) summarisch berichtet worden.

Im Folgenden soll über die Beobachtungen berichtet werden, die wir über die Wirkung des Cholins auf den Blutdruck gemacht haben, insbesondere bei der arteriellen Hypertonie.

Zur Anwendung kam das salzsaure Salz des Cholins, nachdem sich schon während der Aera der „chemischen Imitation der Röntgenstrahlen“ (44) als praktisches Ergebnis gezeigt hatte, daß die Verbindungen des Cholins mit schwachen Säuren wegen der geringeren Zersetzlich-

keit den Vorzug verdienen vor dem reinen basischen Cholin (16, 19, 20).

Unter „Cholin“ ist also im Folgenden stets Cholinchlorid verstanden.

Bei der Wahl der Einzeldosis stiegen wir rasch von 50 mg bis zu 600 mg, einmal gaben wir 800 mg.

In der Annahme. daß der „Cholineffekt“ der Autoren in erster Linie auf zu plötzliche Änderungen in der Konzentration im Blute zurückzuführen war, wählten wir die Applikationsmethode der intravenösen Dauerinfusion von stark verdünnten Lösungen; die Verdünnung von $^1/_4$ % in physiologischer Kochsalzlösung wurde nur einmal um einen geringen Wert unterschritten (0,8 zu 300,0 statt 320,0). Die zur Erzielung eines therapeutischen Erfolges wünschenswerte Konzentrationsänderung im Blut ergab sich —, innerhalb der Grenzen der guten Verträglichkeit — bei einer Einlaufgeschwindigkeit von 15—17 ccm Lösung (= etwa 0,037 bis 0,042 des Mittels) in der Minute; individuelle Unterschiede zeigten sich dabei, die diagnostisch verwertbar sind. Nach Möglichkeit gleich bleibende Temperatur — Körpertemperatur — zu erhalten, erwies sich als erstrebenswert.

Als handlich und genügenden Spielraum für Änderungen der Geschwindigkeit bietend verwandten wir eine Apparatur, zusammengesetzt aus den alten Salvarsantrichter und 1 m langem Gummischlauch, der mit Konus und Glaszwischenstück armiert und mit Quetschhahn versehen war. Der Apparat ist im ganzen sterilisierbar durch Auskochen.

Die Änderung des Blutdrucks durch Cholin wurde zunächst beobachtet bei zweiundzwanzig Infusionen (an zwölf Fällen) und zwar wurde unmittelbar vorher, bei zehn Infusionen innerhalb der ersten fünf Minuten nachher, bei sechs von diesen auch eine Stunde nachher, bei den zwölf anderen nur eine Stunde nachher und schließlich bei einzelnen auch noch am Abend und am nächsten Morgen der Blutdruck in der an der Klinik üblichen Weise — Maximum palpatorisch, Minimum auskultatorisch — bestimmt.

Die Resultate der Bestimmungen innerhalb der ersten fünf Minuten, die also wohl die unmittelbare Cholinwirkung darstellen, sind folgende:

Sieben Mal wurde eine Senkung beobachtet, davon zweimal an Maximum und Minimum. Dreimal nur am Maximum, bei gleichgebliebenem Minimum, einmal am

## Tabelle I.

| Nr. | Name | Alter | Diagnose | Menge | vorher | Blutdruck 5' nach | Blutdruck 1 h nach | Differenz 5' nach Max. | Differenz 5' nach Min. | Differenz 1 h nach Max. | Differenz 1 h nach Min. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. | Schm. Maria | 27 | Polyarthritis, Zahncaries | 50 | 116/62 | | 95/70 | | | −21 | +8 |
| 2. | „ „ | „ | „ „ | 50 | 110/62 | 95/70 | 90/70 | −15 | +8 | −20 | +8 |
| 3. | K. Maria | 51 | Polyarthr. spast. Obstipation | 50 | 120/78 | 107/70 | 105/65 | −13 | −8 | −15 | −13 |
| 4. | „ „ | „ | „ „ „ | 200 | 100/62 | 114/75 | | +14 | +13 | | |
| 5. | „ „ | „ | „ „ „ | 500 | 105/65 | | 125/75 | | | +20 | +10 |
| 6. | A. Kathar. | 31 | Asthenie, Enteroptose, Anacidität | 50 | 120/63 | | 90/60 | | | −30 | −3 |
| 7. | „ „ | „ | „ „ | 100 | 95/60 | | 105/65 | | | +10 | +5 |
| 8. | „ „ | „ | „ „ | 500 | 100/60 | | 100/60 | | | 0 | 0 |
| 9. | „ „ | „ | „ „ | 200 | 103/70 | | 90/70 | | | −13 | 0 |
| 10. | Fr. Rosa | 22 | Spast. Obstipat., Hysterie | 50 | 120/75 | | 120/75 | | | 0 | 0 |
| 11. | „ „ | „ | „ „ „ | 50 | 130/80 | 120/75 | 120/70 | −10 | −5 | −10 | −10 |
| 12. | Th. Josef | 43 | Aton. Obstipat. Cystitis | 500 | 110/75 | 105/75 | 110/75 | −5 | 0 | 0 | 0 |
| 13. | Ko. Emma | 19 | Obstip. Sigma elongat. | 100 | 105/55 | | 115/55 | | | +10 | 0 |
| 14. | „ „ | „ | „ „ „ | 200 | 105/50 | 95/50 | 95/50 | −10 | 0 | +10 | 0 |
| 15. | B. Anna | 39 | Lu. lat. gastrische Krisen | 100 | 105/75 | | 105/70 | | | 0 | 5 |
| 16. | W. Elisab. | 62 | Arterioskl. Mitralinsuff. allg. Arterioskl. paroxysmale Tachykardie | 500 | 140/90 | 160/110 | 150/105 | +20 | +20 | +20 | +15 |
| 17. | H. Maria | 20 | Megacolon | 500 | 105/65 | | 100/80 | | | −5 | +15 |
| 18. | „ „ | „ | „ | 600 | 90/60 | | 90/65 | | | 0 | +5 |
| 19. | K. Rosa | 19 | Spast. Obstip. Cystitis | 200 | 115/80 | | 105/60 | | | −10 | −20 |
| 20. | E. Therese | 20 | Enuresis noct. Bigeminie | 100 | 110/55 | 105/55 | | −5 | 0 | | |
| 21. | „ „ | „ | „ „ „ | 100 | 95/55 | 95/55 | | 0 | 0 | | |
| 22. | N. Michael | 58 | Carc. ventric. Darmlähmung | 500 | 100/80 | 100/70 | | 0 | −10 | | |

Maximum bei Anstieg des Minimums, einmal nur am Minimum bei gleichbleibendem Maximum.

Einmal wurde keine Änderung gefunden.

Zweimal trat Anstieg ein und zwar im Maximum und Minimum. Die Betrachtung des weiteren Verlaufs der Reaktionskurve bei sechs von diesen zehn Infusionen zeigt in einem Fall (12) die geringe, sofort zu konstatierende Veränderung nach einer Stunde bereits wieder ausgeglichen; in drei Fällen (2, 3, 11), in denen sofort Senkung bewirkt worden war, ging diese noch um geringe Beträge weiter, in einem Fall mit primärer Senkung war der Wert nach einer Stunde gleich dem sofort gefundenen, in dem einen Fall von primärer Steigerung war das Maximum noch unverändert höher als der Ausgangswert, das Maximum senkte sich bereits wieder.

In keinem Fall waren aber zu diesen zwei Untersuchungszeiten Veränderungen in divergierender Richtung vorhanden.

Ein Pendeln um den Ausgangswert, wie wir es später bei hypertonischen Blutdruckwerten hin und wieder sehen werden, war also bei nicht erhöhtem Druck nicht zu beobachten.

Wenn auch nicht genau dem Zahlenwert, so doch der Richtung der Veränderung nach können wir demnach auch die nach einer Stunde erhobenen zwölf Messungen hier verwerten. Sie zeigen fünfmal eine Senkung, davon zweimal in Maximum und Minimum, einmal nur im Maximum, einmal nur im Minimum, einmal im Maximum bei Anstieg des Minimums.

Keine Veränderung war zweimal vorhanden.

Fünfmal ist Anstieg zu konstatieren und zwar von Maximum und Minimum zweimal, von Maximum allein einmal, und einmal zeigte sich zwar das Maximum erniedrigt, das Maximum aber um einen höheren Betrag erhöht, so daß doch ein höherer Mitteldruck resultiert.

Da nun die Bedeutung von Veränderungen des Minimaldrucks noch ziemlich ungeklärt sind, sei, wie es auch die Autoren taten, unter Senkung des Blutdrucks schlechthin die Senkung des Maximums verstanden. Wenn wir demnach ohne Rücksicht, ob sofortige Reaktion oder erst später erhobene Veränderung, die Ergebnisse dieser zweiundzwanzig Infusionen zusammenfassen, so ergibt sich:

elfmal trat Senkung ein, sechsmal kein Einfluß, fünfmal Steigerung.

Bei dieser Zusammenstellung sind auch kleine Änderungen (von weniger als 10 mm) mit eingerechnet. Eliminieren wir solche als innerhalb der Fehlergrenzen oder innerhalb physiologischer Schwankungen liegend, so ergibt sich:

neunmal wesentliche Senkung, achtmal kein oder unwesentlicher Einfluß, fünfmal Steigerung.

Diese Zusammenstellung scheint in ihrer Regellosigkeit die berichteten Ergebnisse der bisherigen Untersucher zu bestätigen. Wenn wir die einzelnen, für abweichende Resultate früher aufgezählten Begründungen an der Hand unseres Materials kritisch betrachteten, so scheint mir hier das psychische Moment das wenigst einflußreiche zu sein; auf unserer Klinik wird so viel intravenös injiziert, daß jeder Patient zum mindesten bei anderen die Harmlosigkeit des Eingriffes bereits hat sehen können; außerdem würde sich der eventuell blutdrucksteigernde nervöse Einfluß auch an anderen Merkmalen erkennen lassen, und solche Fälle wären aus der Statistik eliminiert worden.

Die Art der Applikation war stets die gleiche, die Art des Präparates, sein Zustand, die Verdünnung ebenso. Auf stets gleichmäßige, langsame Zunahme der Konzentration im Blut durch Innehaltung bestimmter Einlaufgeschwindigkeiten wurde besonders geachtet; eine Abweichung wird stets besonders vermerkt werden.

Als nächstes Moment käme die verschiedene Dosierung in Betracht. Eine Zusammenstellung nach der Menge zeigt Tabelle II.

Hiernach scheint es, als ob die kleinste Dosis von 50 mg die größte Wirkung hätte, es finden sich hier die größten Senkungen; die größte Steigerung weist Spalte 4 (500 mg) auf. Auch Nr. 3 und 5, wo bei derselben Patientin nach 50 mg eine Senkung um 15 mm, nach 500 mg ein Anstieg um 20 mm eintrat, scheinen dafür zu sprechen. Dagegen spricht aber Nr. 13 und 14,. wo, ebenfalls bei ein und derselben Patientin nach 100 mg ein Anstieg um 10 mm, nach 200 mg eine Abnahme um 10 mm eintrat.

Eben diese Fälle zeigen auch, daß gleichsinnige Reaktion durchaus nicht zu den wesentlichen Eigenschaften des Individuums gehört.

Ein wesentlich anderes Bild ergibt die Zusammenstellung nach dem Ausgangswert der Blutdruckmessung.

Wir stellen die Werte zusammen in vier Gruppen (Tabelle III).

Während in Gruppe 0 (Ausgangswert unter 100 Maximal) keinmal eine Senkung auftrat (= 0 %), in Gruppe I (Ausgangswert 100—115) eine wesentliche Senkung (10 mm und darüber) dreimal von 12 (= 25 %), sind von den fünf Fällen in Gruppe II (115—130) vier (= 80 %) wesentlich im Sinne einer Senkung beeinflußt worden.

Nach dieser Zusammenstellung scheint der Schluß erlaubt, daß, je höher der Ausgangswert desto sicherer eine Senkung.

Gruppe III, wo der erste Fall wiederum eine Steigerung, und zwar eine beträchtliche, aufweist, scheint in striktem Gegensatz zu stehen; jedoch ist dies der einzige Fall, bei dem pathologische Verhältnisse am Gefäßsystem vorliegen: Allgemeiner Arteriosklerose. Dieses Verhalten des Blutdrucks bei arteriosklerotisch veränderten Gefäßen steht also im Gegensatz zu den Ergebnissen an Individuen ohne arteriosklerotische Veränderungen und ist demnach als paradox zu bezeichnen. Die Gründe für diese paradoxe Reaktionsweise wären Gegenstand für Sonderuntersuchungen. Bei unserer Zusammenstellung müssen wir diesen Fall vernachlässigen. Der zweite Fall in Gruppe III stimmt dann wieder mit den Schlüssen aus den drei Gruppen überein.

Alle Fälle, in denen eine Abnahme sowohl des Maximums wie des Minimums eintrat, finden sich in Gruppe III und IV.

Bei Messungen, die 6 bis 7 Stunden nachher vorgenommen wurden, fand sich einmal noch eine Abweichung vom Ausgangswert, und zwar in gleicher Richtung wie nach einer Stunde; am folgenden Tag ließ sich in keinem Fall mehr ein Einfluß erkennen.

## Zusammenfassung:

1. Bei 21 Injektionen an Individuen ohne erkennbare pathologische Verhältnisse am Gefäßsystem wurde elfmal eine Erniedrigung des Blutdrucks gefunden; sechsmal wurde keine Veränderung, viermal ein Ansteigen konstatiert.
2. Je höher der Ausgangswert, desto größer der Prozentsatz an Blutdrucksenkungen, desto größer auch die Beträge, um die der Blutdruck vermindert wurde.
3. Ein Fall mit ausgedehnter Sklerose der zentralen und peripheren Gefäße reagierte paradox.

## Tabelle II.

| 50 mg | | | 100 mg | | | 200 mg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nr. | Max. | Min. | Nr. | Max. | Min. | Nr. | Max. | Min. |
| 1 | — 21 | + 8 | 7 | + 10 | + 5 | 4 | + 15 | + 3 |
| 2 | — 20 | + 8 | 13 | + 10 | 0 | 9 | — 13 | 0 |
| 3 | — 15 | — 13 | 15 | 0 | — 5 | 14 | — 10 | 0 |
| 6 | — 30 | — 3 | 20 | — 5 | 0 | 19 | — 10 | — 20 |
| 10 | 0 | 0 | 21 | 0 | 0 | | | |
| 11 | — 10 | — 10 | | | | | | |

| 500 mg | | | 600 mg | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Nr. | Max. | Min. | Nr. | Max. | Min. |
| 5 | + 20 | 0 | 18 | 0 | + 5 |
| 8 | 0 | 0 | | | |
| 12 | — 5 | 0 | | | |
| 16 | + 20 | + 20 | | | |
| 17 | — 5 | + 15 | | | |
| 22 | 0 | — 10 | | | |

## Tabelle III.

| Nr. | Ausgangswert | Max. | Min. | |
|---|---|---|---|---|
| 18 | 90/60 | 0 | + 5 | Gruppe 0: |
| 7 | 95/60 | + 10 | — 5 | unter 100 keine Sen- |
| 21 | 95/55 | 0 | 0 | kung |
| 4 | 100/62 | + 14 | + 13 | Gruppe I: |
| 8 | 100/60 | 0 | 0 | 100/115 dreimal we- |
| 22 | 100/80 | 0 | — 10 | sentliche Senkung |
| 9 | 103/70 | — 13 | 0 | = 25 % |
| 5 | 105/65 | + 20 | + 10 | |
| 13 | 105/55 | + 10 | 0 | |
| 14 | 105/50 | — 10 | 0 | |
| 15 | 105/75 | 0 | — 5 | |
| 17 | 105/65 | — 5 | + 15 | |
| 2 | 110/62 | — 20 | + 8 | |
| 12 | 110/75 | — 5 | 0 | |
| 20 | 110/55 | — 5 | 0 | |
| 19 | 115/80 | — 10 | — 20 | Gruppe II: |
| 1 | 116/62 | — 21 | + 8 | 115/130 viermal we- |
| 3 | 120/78 | — 15 | — 13 | sentliche Senkung |
| 6 | 120/63 | — 30 | — 3 | = 80 % |
| 10 | 120/75 | 0 | 0 | |
| 11 | 130/80 | — 10 | — 10 | Gruppe III: |
| 16 | 140/90 | + 20 | + 20 | 130 und darüber |
| | | | | siehe Text |

4. Eine Dauer der Wirkung über 24 Stunden wurde in keinem Fall beobachtet.

Es erschien nun eine interessante Aufgabe, die Wirkung bei arterieller Hypertonie zu untersuchen. Nach den Ergebnissen der Vorversuche mußte besonders darnach gesucht werden, ob sich auch bei hypertonischen Blutdruckwerten ein Unterschied zwischen Hypertonikern mit gleichzeitiger peripherer Arteriosklerose und reinen Hypertonikern ergeben würde. Nun ist der Nachweis des Fehlens jeder arteriosklerotischen Veränderung bei einem Hypertoniker äußerst schwer und es ist wohl zu erwarten, daß sich bei einem so komplexen Symptom, wie dem Blutdruck, in seinem Ansprechen auf Reize Verschiedenheiten ergeben würden, auch wenn an seiner Höhe allein eine arteriosklerotische Komponente nicht erkennbar ist.

Die Untersuchungen werden zeigen, daß das Vorhandensein arteriosklerotischer Veränderungen irgendwo im Gefäßsystem allein noch nicht genügt, um die paradoxe Reaktion des Blutdruckes hervorzurufen, doch war gerade der erste Fall sehr lehrreich dafür, daß trotz enormer Ansprechbarkeit des Blutdrucks als Ganzes, bei Einzeluntersuchungen typisch arteriosklerotische Reaktion zu beobachten war.

Es wird deshalb der erste Fall, der eine Fülle von interessanten Einzelbeobachtungen gestattet, sehr eingehend dargestellt.

Fall I. 55jährige Köchin sucht am 8. 2. 1923 das Ambulatorium der I. Medizinischen Klinik auf wegen Herzklopfen, Beklemmungsgefühl auf der Brust, Kopfschmerzen und Schwindelgefühl; leichte Ermüdbarkeit bei geringen körperlichen Anstrengungen, geringe, meist vorübergehende Schwellung an den Beinen, vor allem häufiger Harndrang. 1919 wegen Ischias, 1922 wegen einer Infektion der oberen Luftwege bereits in Behandlung der I. Medizinischen Klinik gewesen. Angeblicher Gelenkrheumatismus im 19. Lebensjahr. Menstruation früher stets regelrecht, Menopause im 45. Lebensjahr. Seit damals häufige migräneartige Kopfschmerzen, die in letzter Zeit nachgelassen hätten.

Kleine, zierlich gebaute Patientin, Körperhaltung etwas nach vorne zusammengeduckt, an Parkinsonismus erinnernd; Extensions- und Abduktionsbewegungen der relativ langen, oberen Extremitäten sowie die Streckung des Rückens erfolgt langsam, wie gegen einen elastischen

Widerstand. Die Rückkehr in die alte Stellung leichter und rascher. Gesichtsfarbe lebhaft rot, der Hautturgor gering, im Gesicht straffer. Oedeme finden sich nicht; am Nervensystem nichts besonderes.

Am Herzen und am Gefäßsystem ist der Vergleich zu den früheren Befunden von Interesse:

1919: Linksausdehnung der absoluten Herzdämpfung bis 5 cm vom l. Sternalrand; Rechtsausdehnung: l. Sternalrand; relative Dämpfung nicht außerhalb des rechten Sternalrandes. Spitzenstoß andrängend, innerhalb der Mammilarlinie in regelrechter Höhe. Töne rein, A II akzentuiert; Puls „sehr hart", Frequenz 70—80. Blutdruck 195/120 bis 185/95. Leber nicht vergrößert; im Urin geringe Opalecenz. Diurese befriedigend, Schwankungen des spez. Gewichts zwischen 1015 und 1022.

1922: Bei Aufnahme Knöchelödeme; Herzdämpfung nach links und rechts verbreitert. An der Spitze und an der zweiten Auskultationsstelle der Aorta ein systolisches Geräusch, A II „betont und klappend". Puls „mäßig gespannt, gut gefüllt". Blutdruck 135/80 (dabei ist zu berücksichtigen, daß Fieber 38 ° morgens, rectal gemessen, bestand). Leber perkutorisch vergrößert, Rand eben fühlbar, nicht derb. Keine Eiweißtrübung im Urin. Auf die Entwicklung der Verhältnisse von Blutdruck und Diurese soll später eingegangen werden.

Bei der jetzigen Aufnahme: Verbreiterung der Herzfigur nach rechts und links. Leises, systolisches Geräusch und Verstärkung des zweiten Tones an der Aorta. Die Untersuchung am Krankenbett vermag demnach zwischen 1922 und jetzt keinen Unterschied festzustellen. Der Vergleich der Orthodiagramme zeigt nur scheinbare Verschiedenheiten: (Ein Orthodiagramm aus dem Jahre 1919 ist leider nicht vorhanden.) An den zahlenmäßig ausdrückbaren Größenverhältnissen nur insofern geringe Veränderungen, als der größte Rechtsabstand jetzt 1,6 cm über die Norm beträgt, gegenüber 0,8 im Jahre 1922; hingegen hat die Form des Bogens der oberen Hohlvene und der Aorta sich deutlich geändert — wesentliche Zunahme der Krümmung. Berücksichtigt man aber den verschiedenen Stand der rechten Zwerchfellkuppe, so erscheinen diese Abweichungen nur durch Hochdrängung verursacht. Dagegen fiel jetzt eine beträchtliche Schattentiefe der Aorta auf, wovon bei der vorherigen Durchleuchtung nichts erwähnt ist. Puls enorm gespannt, die Arterie dabei weit;

die peripheren Gefäße lassen für den tastenden Finger mäßige Sklerose erkennen. Blutdruck 240/145. Leberrand eben fühlbar, Konsistenz nicht vermehrt, keine Eiweißtrübung im Urin, im Sediment nichts besonderes.

An den übrigen Organen, außer einer geringen Zirrhose der rechten Spitze und einer kleinen Schwarte rechts hinten unten, nichts besonderes.

Plethysmographische Funktionsprüfung der peripheren Arterie ergab eine deutliche Ansprechbarkeit auf Kälte.

Funktionsprüfung der Nieren nach H e d i n g e r zeigte zwar der Menge nach gute NaCl.-Ausscheidung, die Anpassungsfähigkeit der Niere an die wechselnden Ansprüche jedoch vermindert.

Die Ausscheidungskurve der Beobachtungszeit befriedigte hinsichtlich der Menge der Flüssigkeit; auch das spezifische Gewicht lag hoch 1015 bis 1020; es fehlte jedoch eine Beziehung zwischen der Urinmenge und dem spezifischen Gewicht: fast vollkommene Isosthenurie.

Polyglobulie bestand nicht: Zahl der Erythrocyten 4,2 Millionen pro cmm.

Nachzutragen ist nur noch über eine unbeabsichtigte Funktionsprüfung, die während der Beobachtungszeit 1922 vorgenommen wurde, womit auch über die damaligen Verhältnisse von Diurese und Blutdruck berichtet wird:

Die bei der Aufnahme zu konstatierenden Zeichen von Insufficienz der Herzmuskelkraft ließen Digitalisierung wünschenswert erscheinen: Pat. erhielt am 7. 7. dreimal 0,05, vom folgenden Tag ab viermal 0,05 pulv. Fol. digitalis titrat., eine Dosis, die in Anbetracht des Fiebers (37,9 bis 38,2) und des Alters (53) nicht zu groß war. Es trat jedoch keine Diurese ein, die Urinmenge nahm im Gegenteil rapid ab und betrug am sechsten Tag der Digitalisierung nur noch 400 ccm bei einer Einfuhr von 1250 ccm; das spezifische Gewicht, das vor Beginn der Digitalisierung bei zunehmender Menge gesunken war, stieg reziprok zur Abnahme der Menge bis 1023. Der Blutdruck zeigte eine Vergrößerung der Amplitude durch Anstieg des Maximums bei nahezu gleichbleibendem Minimum.

Daß die geringe Wasserzufuhr durch die Nieren nicht ihren Grund in extrarenaler, fieberhafter Mehrausfuhr hatte, sondern daß tatsächlich Wasserretention vorlag, zeigt der Anstieg des Körpergewichtes um 1,7 kg in acht Tagen, da von Vermehrung der Substanz während der Fieberperiode nicht die Rede sein kann.

Nun erfolgte ein plötzlicher Blutdruckanstieg um 40 mm Maximal, 25 mm Minimal von einem Tag zum anderen; aber erst drei Tage nach Aufhören der Digitalisierung trat rasche Zunahme der Urinmenge bei rapidem Sturz des spezifischen Gewichtes ein. Die Blutdruckkurve verlief dann in langen Wellen um Mittelwerte von 185/100, später 200/105, die ausgeschiedene Urinmenge war wieder ausreichend, teilweise überschießend. Auch das spezifische Gewicht zeigte in der Folgezeit wieder etwas Variabilität. In den ersten zehn Tagen nach Abklingen der Digitaliswirkung war es allerdings trotz Schwankungen der Menge von 600 bis 1440 ccm fast fixiert auf 1011.

Die Nieren reagierten also auf nicht zu hohe Digitalisdosen mit Urinsperre, für die wir einen Krampf der Nierengefäße, wie bei Ueberdosierung mit Digitalis nachgewiesen, als Ursache annehmen dürfen.

Bei einer sicheren Sklerose mäßigen Grades der großen Gefäße, speziell der Aorta und der peripheren Arterien, bei einer wahrscheinlichen Sklerose der Nierenarteriolen, stand also bei diesem Fall die funktionelle Komponente, die Hypertonie durchaus im Vordergrund.

23. 3. 1923. Infusion von 600 mg Cholin; Konzentration, Technik wie oben beschrieben. Die Einlaufgeschwindigkeit ließen wir größer werden als wir sonst als optimal gefunden hatten; $12^1/_2$ Minuten Gesamtzeit = 19,5 ccm pro Minute im Durchschnitt; da jedoch infolge der Abnahme des Druckes der Flüssigkeitssäule die Einlaufgeschwindigkeit gegen Ende abnimmt, war die Geschwindigkeit am Anfang höher als 20 ccm pro Minute, die plötzliche Änderung der Konzentration im Blut also beträchtlich. Trotzdem traten bemerkenswerterweise keine objektiven Anzeichen einer Überdosierung auf, nur Gesichtsrötung wurde beobachtet, die subjektiv mit einem Gefühl des Blutandrangs zum Kopf einherging; es wurde später angegeben, daß solche Blutwallungen auch sonst aufträten.

Nach 40 ccm wurden Darmgeräusche hörbar.

Schon gegen Schluß des Einlaufs wurde starker Harndrang angegeben. Sofort nach Schluß wurden 210 ccm Urin vom spez. Gewicht 1015 entleert.

Die Messung des Blutdrucks, die am freien rechten Arm während der Dauer des Einlaufs vorgenommen wurde, ergab folgende Werte:

| | |
|---|---|
| 8 Uhr morgens | 260/112 |
| Vor Beginn | 260/111 |
| Nach 100 ccm | 240, gleich danach 220/105 |
| Nach 200 ccm | 205/110 |
| 5 Minuten nach Schluß | 250/140*) |
| 15 Minuten nach Schluß | 190/105 |
| 1 Stunde nach Schluß | 205/95 |
| 2 Stunden nach Schluß | 195/100 |
| 6 Stunden nach Schluß | 225/110 |
| 7 Stunden nach Schluß | 240/110 |

Die den Zeiten der Tabelle I entsprechenden Werte sind also:

| vorher | 5 Min. nach | 1 Stunde nach | Max. | Min. |
|---|---|---|---|---|
| 260/111 | 250/140 | 205/95 | — 55 | 16 |

Dem beträchtlichen Sinken des Blutdruckes entsprach subjektiv der Fortfall des Druckes auf der Brust, der bisher stets als die tiefere Atmung behindernd empfunden worden war; die Angabe erfolgte spontan.

| | | | |
|---|---|---|---|
| 24. 3. | Blutdruck | 8 Uhr morgens | 225/95 |
| | „ | 12 „ | 225/110 |
| | „ | 6 „ abends | 230/112 |

Ganz entsprechend wird angegeben, daß „das Schnaufen wieder härter ginge“ als tags zuvor, aber immer noch leichter als vor der Infusion.

| | | | |
|---|---|---|---|
| 25. 3. | Blutdruck | 10 Uhr morgens | 188/95 |
| 26. 3. | „ | 10 „ morgens | 222/105 |

Als Resultat der ersten Infusion ergibt sich also nach einer starken, innerhalb einer Stunde eintretenden Senkung am Abend des ersten Tages ein Anstieg, am zweiten Tag wieder am Vormittag geringe Depression und Anstieg am Abend, am dritten Tag ergab die eine Messung am Vormittag einen Wert, der noch unter dem Erfolg der Infusion selbst liegt. Man bekommt so den Eindruck eines elastisch aufgefangenen Stoßes; dieses Verhalten war zu erwarten, da es sich um in dauerndem Fluß befindliche Vorgänge, nicht um starre Zustände handelt. Auffällig ist, daß der am zweiten Tag zu beobachtende Gegenstoß am folgenden Tag spontan überwunden wurde. Es ist natürlich durchaus möglich, daß dieser Wert nur einer momentanen Remission entspricht, wie sie neuerdings

*) Für diesen auffallenden Wert des Minimums, der übrigens dreimal von verschiedenen Beobachtern gemessen wurde, fehlt jede Möglichkeit der Erklärung.

Kauffmann (45) an gewissen Formen von Hypertonien nachgewiesen hat; aber auch dann müßte noch Wirkung des Cholins angenommen werden, da vorher nie solche Remissionen beobachtet worden waren. Ob der am vierten Tag eintretende Wiederanstieg sich weiter entwickelt hätte zu einer Rückkehr zum alten Zustand, ob also nun die Wirkung der Infusion sich erschöpft hatte, können wir nicht wissen, da eine zweite Infusion vorgenommen wurde.

Es sei hier an die Versuchsergebnisse von Desgrez und Chevalier (10) erinnert, die diesem Kurvenlauf entsprechen.

26. 3. Infusion 800 mg Cholin. Die Konzentration war um ein geringes höher: 0,27 % statt 0,25 %; Einlaufgeschwindigkeit durchschnittlich 16,5 ccm pro Minute (= 0,445 des Mittels). Auch die Einverleibung dieser, bisher größten Menge wurden ohne Angaben über unangenehme Nebenerscheinungen vertragen; die Gesichtsrötung war vielleicht intensiver, das gleichzeitige Gefühl der Blutwallung nach dem Kopf und das Wärmegefühl habe sich diesmal vom Kopf wieder abwärts bis nach dem Rücken hin bemerkbar gemacht. Nach 220 ccm wurde Tränensekretion beobachtet.

Der Blutdruck betrug:

| | |
|---|---|
| Vorher | 221/105 |
| Sofort nach Schluß | 230/115 |
| 5 Minuten nach Schluß | 220/115 |
| 1 Stunde nach Schluß | 186/100 |
| $1^1/_2$ Stunden nach Schluß | 186/100 |
| $7^1/_2$ Stunden nach Schluß | 205/110 |

Entsprechend Tabelle I also:

| vorher | 5 Min. nach | 1 Stunde nach | Max. | Min. |
|---|---|---|---|---|
| 212/105 | 220/115 | 186/100 | — 26 | — 5 |

Ein Sinken nach anfänglichem Anstieg, wie hier, entspricht den Beobachtungen von Gaethgens (3) und Asher und Wood (4) aber während bei der Infusion I ein Präparat verwandt wurde, das in abgemessener Menge von 600 mg in angesäuerter Lösung und zugeschmolzener Ampulle geliefert worden ist, wurden die bei der Infusion II verbrauchten 800 mg von einer in größerer Menge gelieferten, über Chlorkalk aufbewahrten Trockensubstanz genommen, deren Rest einige Zeit später am deutlichen Geruch nach Trimethylamin erkennbare Zersetzungserscheinungen zeigte; es ist möglich, daß dieser

Prozeß der Zersetzung schon eingetreten, aber für den Geruch noch nicht erkennbar war. Verunreinigungen des Präparates machten ja schon Modrakowski (11) und Popielski (12) für abweichende Resultate verantwortlich.

| | | | |
|---|---|---|---|
| 27. 3. | Blutdruck, | morgens unverändert | 205/100 |
| 28. 3. | „ | morgens | 210/100 |
| | „ | abends | 230/115 |
| 29. 3. | „ | 8 Uhr morgens | 240/105 |

Auch der Verlauf nach der zweiten Infusion zeigt also eine stärkere anfängliche Senkung, dann einen allerdings schwächeren Gegenstoß, der etwa ein flaches Plateau entwickeln ließ, von dem aus dann am vierten Tag wieder ein Anstieg eintrat.

29. 3. Infusion III. Als Dosis wurde wieder die frühere Menge von 600 mg gewählt, auch wurde wieder das alte Präparat benutzt; doch wurde versucht, durch Steigerung der Einlaufgeschwindigkeit die Grenzen der Verträglichkeit festzustellen. Nachdem jedoch die ersten 60 ccm in zwei Minuten (= 30 ccm pro Minute, = 0,075 g des Mittels) eingeflossen waren, trat unangenehm starker Blutandrang zum Kopf auf mit ständigem Schluckzwang, aber ohne vermehrten Speichelfluß. Die nächsten 80 ccm ließen wir deshalb mit verringerter Geschwindigkeit einfließen (17 ccm pro Minute), versuchten aber dann doch wieder eine Steigerung auf 20 ccm pro Minute: 3 Minuten = 60 ccm. Der Druck im Kopf ließ nicht nach, weshalb nunmehr eine Pause von zwei Minuten eingeschoben wurde. Nun wurde kein Druck im Kopf mehr angegeben, er trat auch nicht mehr auf als die letzten 40 ccm in einer Minute (= 24 ccm in einer Minute) einflossen. Dagegen wurde, wie bei der ersten Infusion jetzt wieder heftiger Blasendrang angegeben.

Die Blutdruckwerte waren:

| Vorher | 5 Minuten nach | 1½ Std. nach | Max. | Min. |
|---|---|---|---|---|
| 220/102 | 220/115 | 175/90 | — 45 | — 12 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 30. 3. | Blutdruck | mittags 12 Uhr | 182/95 |
| 31. 3. | „ | morgens 10 „ | 175/90 |
| 1. 4. | „ | morgens 10 „ | 195/105 |

Also wieder der Anstieg am vierten Tag.

Bei Infusion III kommt es auch nicht mehr zur Bildung eines flachen Plateaus, der Anfangserfolg wurde fast genau gehalten; da auch der Anstieg am vierten Tag nur

20 mm betrug, wollten wir die weitere Entwicklung abwarten ohne neue Infusion, zumal auch die Messung am folgenden Tag kein weiteres Ansteigen ergab:

2. 4. Blutdruck morgens 10 Uhr 192/115

Wenn wir die Beobachtungen bei diesen drei Infusionen zu einem Bild vereinigen, so ist zunächst die durch geringere Reaktion gekennzeichnete gute Verträglichkeit für das Mittel hervorzuheben. Trotzdem die Einlaufgeschwindigkeit hier die größte je von uns gewählte, trotzdem die Dosis die größte je von uns angewandte war, beobachteten wir lange nicht so starke Reaktionen als wir vorher bei Ueberschreitung der optimalen Geschwindigkeit und Dosis gesehen hatten.

Am Blutdruck speziell wurde jedesmal eine beträchtliche Senkung, einmal erst nach anfänglicher Steigerung gefunden. Die Art und Weise, wie der Blutdruck reagierte, erinnerte an das elastische Auffangen eines Stoßes, wobei bemerkenswert ist, daß die Kraft der Gegenaktion bei jeder folgenden Infusion schwächer war.

Der Zahlenwert der Blutdrucksenkung zeigt ein Bild, das der Auswertung der Tabelle III gut entspricht:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Ausgangswert: | 260 (1) | 240 (3) | 212 (2) |
| Senkung: nach 1 Stunde | 55 | 45 | 26 mm |

Es entspricht also auch hier wieder dem höchsten Ausgangswert, die größte Abnahme.

So kommt es, daß die Endresultate — 195, 186 und 175 — unabhängig von der Höhe des Ausgangswertes auffällig nahe beieinanderliegen. Es ergab sich anfänglich die Annahme, daß hier der Punkt liegen müsse, an dem, wie von Romberg und Falta darlegten (46) die Hypertonie durch Arteriosklerose fixiert sei. Im vorliegenden Fall war allerdings noch eine weitere Senkung möglich; in anderen Fällen jedoch wurde dieser Punkt anscheinend tatsächlich erreicht.

Der weitere Verlauf bot insofern eine Ueberraschung, als nicht etwa der „Anstieg am vierten Tag“ seine Fortsetzung fand, sondern ein langsames kontinuierliches Sinken von Maximum und Minimum eintrat, so daß am 5. und 7. 4.

Blutdruck 165/85

gemessen wurde.

Nach einem fünf Tage lang dauernden Intermezzo mit höheren Blutdruckwerten, wobei die Zahl 200 wieder überschritten wurde, das zeitlich genau zusammenfiel mit einer schmerzhaften Zahnbehandlung, trat dann wieder

Spontanabfall ein, und bis zum Ende der Beobachtungszeit — 4 Wochen nach der letzten Infusion — hielt sich der Druck zwischen 155/85 und 175/105.

Es ist nach den Erfahrungen sehr wahrscheinlich, daß der psychische Affekt — Angst vor dem Zahnarzt — die Ursache für die Blutdrucksteigerung war. Um so bemerkenswerter ist es, daß nach Aufhören der Ursachen das depressorische Prinzip noch zur Wirkung kommen konnte.

Es ergibt sich hier die Frage, ob jetzt, vier Wochen nach der letzten Infusion, noch von der injizierten Menge wirksame Konzentration vorhanden ist; m. a. W., es wird die Frage nach dem weiteren Schicksal des einverleibten Cholins angeschnitten.

Zu dieser Frage liegen nur wenige Arbeiten vor; von Hoesslin (47) schließt aus der Tatsache, daß nach innerlicher bzw. subkutaner Verabreichung von 0,5—1,0 Cholin hydrobromid kein Cholin im Harn nachweisbar wird, auf eine vollkommene Verbrennung im Organismus. Der Abbau soll nach Risser (48) über das Methylglykokoll zu Kreatin führen, was aus dem Auftreten von Kreatinin im Harn geschlossen wird, nach Franchini (48) dagegen soll es als Ameisensäure ausgeschieden werden. Demgegenüber hat Ellinger (49) nach innerlicher Verabreichung 3 %, nach intravenöser Injektion fast die Hälfte der eingeführten Menge wieder gefunden, und zwar den weitaus größten Teil in der Haut, geringe Mengen in den Ovarien, Hoden und Nebennieren; er hält die Möglichkeit, von mobilisierbarem Cholindepots zu sprechen, für durchaus gegeben.

Vorbedingung für die Lösung dieser Frage ist aber eine einwandfreie qualitative Nachweismethode.

Daneben kommt noch die Möglichkeit in Betracht, daß durch die Injektion von Cholin ein Circulus vitiosus durchbrochen und so die anscheinende Dauerwirkung der injizierten Menge zustande gebracht wurde.

Die Wirkung des Cholins auf das Gefäßsystem wurde weiterhin elektrokardiographisch, plethysmographisch, sphygmographisch und mit dem Kapillarmikroskop verfolgt.

Im Elektrokardiagramm wurden — bei früheren Versuchen — pathologische Beobachtungen nicht gemacht; einmal wurden Extrasystolen gesehen; diese Beobachtung wäre in Parallele zu setzen mit den von Enthoven (50) beobachteten, auf Adrenalin verschwindenden Extrasysto-

len bei Vagotonikern. Bei unserem Fall wurde keine Kurve geschrieben. Es ist auch wohl mit Störungen durch die Metallkanüle zu rechnen, vielleicht auch mit Elektrolytverschiebungen, so daß man etwaige Abweichungen doch nur mit Vorbehalt als Veränderungen der Herzarbeit deuten dürfte.

Bei Prüfungen der Reaktion des normalen Gefäßsystems auf Cholin mittels des Plethysmogramms sahen wir regelmäßig mehr oder minder hohen Anstieg. Auch bei unserem Fall erfolgt der Anstieg, der allerdings interessanterweise trotz vielfach größeren Ausschlags am Blutdruck nicht höher war als in den Vorversuchen.

Ein anderes Ergebnis zeigte die sphygmographische Untersuchung. Das mit dem Frank'schen Apparat aufgenommene Sphygmogramm zeigt ein Kleiner- und Schmälerwerden der Kurve. Der Tastbefund bei anderen Fällen — Sphygmogramme stehen darüber nicht zur Verfügung — war immer der entgegengesetzte: voller, langsamer, „digitalisierter" Puls, besonders deutlich, wenn vorher der Puls klein und frequent war, wie z. B. beim Morphinisten in der Entziehung.

Ob hier der von der Pat. gerade bei dieser Infusion angegebene quälende Blasendrang seinen Einfluß zeigte, oder ob bei dem zwar kompensierten, aber ohne Reservekraft arbeitenden Hypertonikerherzen die sonst zu beobachtende, von Golowinski (51) im Tierexperiment nachgewiesene Vergrößerung des Pulsvolumens durch Steigerung der Arbeitsfähigkeit des Herzens nicht zustande kommen konnte, muß an einem größeren Material entschieden werden. Daß eine Schädigung der Herzkraft nicht eingetreten ist, zeigt der weitere Verlauf.

Bei späteren Infusionen bei derselben Patientin fiel ein Rascher- und Kleinerwerden des Pulses nicht mehr auf, sphygmographische Registrierungen sind nicht mehr gemacht worden.

Die Veränderungen, die die Form der einzelnen Pulswelle zeigt, sind jedoch so minimal, daß man annehmen muß, daß, obwohl der tastende Finger keinerlei arteriosklerotische Veränderungen wahrnehmen konnte, obwohl die Reaktion des Blutdruckes im ganzen nichts von arteriosklerotisch bedingten Abweichungen zeigte, hier an Einzelsymptomen, im Ausbleiben von Veränderungen, arteriosklerotische Reaktionsweise überwog.

Unsere Untersuchungen gestatten in keiner Weise ein abschließendes Urteil. Doch wären diese Schlüsse aus den Beobachtungen an unserem Fall eine so interessante Bestätigung und Erweiterung der bisherigen Untersuchungsergebnisse in Fällen eines gleichzeitigen Vorhandenseins von Hypertonie und Arteriosklerose (vergl. von Romberg, 52), daß weitere Versuche wertvolle Ergebnisse versprechen.

Interessante Ergebnisse lieferte dann die Beobachtung an den kleinsten Gefäßen mit dem Kapillarmikroskop*).

Kapillarbeobachtung (Fingerlimbus):

vorher Ka. sehr zahlreich. Form: schmale arterielle und venöse Schenkel, enorme Schlingenbildung, Knäuelbildung, zahlreiche Anastomosen. Subpapillarplexus zum Teil sehr deutlich sichtbar. Pulsation: Pseudokapillarpuls. Farbe: hell rot auf mattweißem Grund. Strömung: in allen Kavernen lebhaft, teilweise kleine Hemmungen und Leerlaufen einzelner Ka.

15 Minuten nachher: Ka. scheinen an Zahl noch vermehrt zu sein: das ganze Ka.bild erscheint wie injiziert, die einzelnen Ka.Schlingen, die vielfach gewunden sind, sind deutlich erweitert, sowohl im arteriellen, wie im venösen Schenkel. Keine Pulsation; Strömung ist in allen Ka. verlangsamt. Farbe: hell rot auf mattrosa Grund. Wesentlicher Befund: Vor dem Versuch deutliche Veränderungen der Ka.Form, wie sie bei Hypertonie (Arteriosklerose) bekannt sind; sehr zahlreiche Anastomosen; Ka. hell rot auf mattweisem Grunde. — Nach dem Versuch: Erweiterung sämtlicher Ka. sowohl im arteriellen wie im venösen Schenkel; Stromverlangsamung; die Ka. erscheinen hellrot, auf mattrosa Grund, somit wäre anzunehmen, daß die subpapillären kleinen Gefäße, wie die Ka. selbst erweitert sind.

$1^1/_2$ Stunden nach dem Versuch: Ka.Bild wie Eingangs.

Eine Erweiterung der Hautkapillaren war zu erwarten; eine Erweiterung auch mehr zentral gelegener Teile des

*) Herr San.-Rat Dr. E. E. Jürgensen, Kissingen, hatte die Liebenswürdigkeit, die Untersuchung vorzunehmen. Ich möchte nicht verfehlen, ihm auch an dieser Stelle meinen Dank auszusprochen. Der oben wiedergegebene Text ist wörtlicher Abdruck seines, bei der dritten Infusion am 29. 3. aufgenommenen Originalversuchsprotokolls.

Gefäßstammes mußte aus der Blutdrucksenkung erschlossen werden: Erweiterung der Gefäße im Subpapillarplexus konnte man ja aus der Beobachtung direkt schließen. Wenn man jedoch das zeitliche Eintreten der Veränderungen mit der Blutdruckkurve vergleicht, fällt auf, daß die Beobachtung an den kleinsten Gefäßen das Maximum der Veränderungen 15 Minuten nach dem Versuch zeigte, zu einer Zeit also, als die Senkung des Blutdrucks noch gar nicht eingetreten war, daß aber $1^1/_2$ Stunde nach dem Versuch, als am Blutdruck eine Abnahme von 45 mm maximal und 12 mm minimal gemessen wurde, am Kapillarbild der frühere Zustand schon wieder eingetreten war*).

Als sicheren Schluß aus dieser Beobachtung können wir also wieder die Unabhängigkeit des Blutdrucks von den Kapillaren der Peripherie ersehen.

Ob, und inwiefern die Gefäße des Splanchnikusgebietes, inwiefern insbesondere die Gefäße der Niere durch die Infusion beeinflußt worden sind, sei Gegenstand gesonderter Besprechung.

Zu der Frage, wo die blutdrucksenkende Wirkung angreift, ob an einem nervösen Zentralorgan, an peripher gelegenen nervösen Organen oder direkt an glatter Muskulatur, liegen nur wenige Äußerungen vor.

Asher und Wood (4) halten das nach anfänglichem Sinken beobachtete Ansteigen — unseren „elastischen Gegenstoß“ — für zentral bedingt, die Senkung selbst für periphere Wirkung; von Mott und Halliburton (5) wurde nachgewiesen, daß die Dilatation peripherer Gefäße, die sie neben einer temporären Herzschwäche als Ursache der Blutdrucksenkung ansahen, Folge direkter Wirkung des Cholins auf den Muskelmechanismus der Gefäße ist: Sie erhielten Gefäßerweiterungen sowohl bei direkter Applikation in die Mesenterialgefäße als auch nach Durchschneidung des Halsmarks und des Splanchnikus. Ebenfalls nach Durchtrennung des Halsmarks arbeiteten Pal (16) und Müller und Abderhalden (13), doch beobachteten diese auch wieder Druck-

*) Es wurde selbstverständlich darauf gesehen, daß Pat. die Zwischenzeit in möglichster körperlicher Ruhe verbrachte, und speziell von den Händen wurden alle äußeren Reize, kalte Luft usw., ferngehalten.

steigerungen. Nach Durchschneiden des nn. vagi sah Formaneck (7) „oft“ auch keine Drucksenkung.

Daß der letzte Teil des Weges eine Entspannung der Arterienwand ist, ist wohl unzweifelhaft.

Beobachtungen am Menschen können nur in ganz seltenen Fällen, wo besonders geartete pathologische Verhältnisse vorliegen, Beiträge zu dieser Frage geben. Aber auch Beobachtungen am Tierversuch versprechen nur bei sehr vorsichtiger Deutung zuverlässige Auskunft: denn während bei Versuchen am Menschen bei ruhigem, technisch sicherem Arbeiten, bei starkem Vertrauenskonnex zwischen Pat. und Arzt die psychische Komponente fast vernachlässigt werden kann, spielt sie beim Tierversuch, wo einerseits alle diese Momente wegfallen, andererseits die beängstigenden Vorbereitungen, wie Aufbinden, Freilegung der Vene usw. noch viel umfangreicher sind, wahrscheinlich eine große, sicher aber eine nicht abschätzbare Rolle. Sie durch Narkose auszuschalten ist schon deshalb nicht vielversprechend, weil, wie Abderhalden (13) und Pal (16) zeigten, die Tiefe der Narkose von Einfluß auf den Effekt ist.

Und noch zweifelhafter wird dieser Weg, wenn sich unsere Annahme bestätigen sollte, daß umgekehrt der Tonus des Vagus von Einfluß auf die Empfänglichkeit für die Narkotika ist, Änderungen im Vagustonus also notwendigerweise Änderungen in der Narkosetiefe verursachen müssen.

In diesem Sinne rät auch During (53) in seinem Referat über den Hochdruck zur Skepsis gegenüber Resultaten aus Tierexperimenten, „da das möglichst unbeeinflußt untersuchte Tier ganz andere Blutdruckwerte zeigt, als das aufgebundene und narkotisierte“.

Die Tätigkeit der Nieren bietet, einsetzend mit dem Tag der ersten Infusion, ein vollkommen verändertes Bild: während vorher das Verhältnis von Ein- und Ausfuhr keine großen Schwankungen zeigt, und das spezifische Gewicht, unabhängig von der Menge der aus- und eingeführten Flüssigkeit fast auf gleicher Höhe beharrte, herrscht jetzt in bezug auf die Ausfuhrmenge große Mannigfaltigkeit, unabhängig von der Einfuhrmenge, während das spezifische Gewicht in einer allmählich wieder abnehmenden Weise reziprok zur Urinmenge in weiten Grenzen schwankt.

Im Einzelnen wirkte die Cholininfusion jedes Mal als starker diuretischer Reiz. Die parenteral eingeführte

Flüssigkeitsmenge allein kann nicht als ausreichender Grund angesehen werden, da die bei der ersten und dritten Infusion in toto eingeführte Flüssigkeitsmenge nicht an die Tagesaufnahme der Vorperiode heranreichte, und am Tage der zweiten Infusion nur 120 ccm mehr eingeführt wurden, der Ausfuhrüberschuß aber 580 ccm betrug. Wenn man eine Kochsalzdiurese annehmen wollte, so bliebe unerklärt, wie auch noch an späteren Tagen ein Ausfuhrüberschuß zustande kommen konnte, an denen jedoch das Cholin, am Blutdruck erkennbar, noch wirksam sein mußte.

Für das Zustandekommen dieser diuretischen Wirkung kommen nur drei Wege in Betracht: direkter sekretorischer Reiz, Sekretionsvermehrung durch Änderung der Zirkulation oder Änderung der Blutzusammensetzung im Sinne einer Verdünnung. Daneben besteht aber noch die Möglichkeit einer primären Beeinflussung der vegetativen Zentren, die für dieses Sondergebiet noch nicht experimentell ausgeschlossen worden ist, wie dies für die Wirkung auf den Gefäßmechanismus der Fall ist (5, 13, 16).

Ob das Cholin einen sekretorischen Reiz auf die Nieren ausüben kann, ist beim Menschen noch nicht untersucht worden. Sekretionsvermehrung durch elektrische Reizung des Vagus wurde von Asher und Pearce (55) angegeben; es ist wahrscheinlich, daß auch das vagotrope Cholin gleichen Effekt hervorrufen wird. Nicht erklärbar ist aber auf diesen beiden Wegen die Erscheinung, daß bei unserem Fall regelmäßig auf einen oder zwei Tage mit Ausfuhrüberschuß ein Tag mit negativer Wasserbilanz und Produzierung eines sehr konzentrierten Urins folgte. Diese Erscheinung deutet darauf hin, daß das Cholin zum mindesten auf die Blutzusammensetzung, wahrscheinlich jedoch auch auf den Wassergehalt der Gewebe einen Anreiz zur Wasserabgabe darstellt.

Desgrez (54) hat im Tierversuch festgestellt, daß Cholin die Nierensekretion steigert und schließt aus einer Zunahme nicht nur der Flüssigkeitsmenge, sondern auch der festen Stoffe, daß neben einer Verstärkung der Glomerulustätigkeit auch eine solche des Epithels der Harnkanäle eingetreten ist. Die Vermehrung der Glomerulusarbeit könnte nach demselben Autor durch Änderung der Zirkulationsbedingungen erklärbar sein, in der Zunahme der Tätigkeit des Epithels sieht er den Be-

weis einer echten sekretorischen Reizung. Eine Erweiterung der Nierengefäße hat F. Müller (14) nachgewiesen.

Die Mengen der an den Einzeltagen ausgeführten festen Stoffe läßt sich bei unserem Fall nicht miteinander in Vergleich bringen. Die Patientin war nicht auf Standardkost gesetzt, so daß trotz gleicher Flüssigkeitsmengen tägliche Schwankungen der Schlackenmenge in Rechnung gesetzt werden müßten. Vergleicht man jedoch um diese Fehlerquelle etwas auszugleichen, größere Zeitabschnitte, in denen sich die Differenzen der täglichen Nahrung wieder etwas ausgleichen, so ergibt sich das folgende Bild:

**Tabelle IV.**

I. Vorperiode:

| Datum | Einfuhr | Ausfuhr | spez. Gewicht | feste Stoffe |
|---|---|---|---|---|
| 12. III. | 1700 ccm | 1450 ccm | 1016 | 54,016 |
| 14. | 1500 | 1300 | 1018 | 54,52 |
| 15. | 1500 | 1150 | 1018 | 48,23 |
| 16. | 1700 | 1500 | 1020 | 69,90 |
| 18. | 1700 | 1250 | 1018 | 52,42 |
| 19. | 2000 | 1600 | 1018 | 67,10 |
| 20. | 2000 | 1950 | 1020 | 90,87 |
| 21. | 2000 | 2000 | 1020 | 93,20 |
| 22. | 2000 | 1600 | 1020 | 74,50 |
| | 16100 | 13800 | | |
| | | Durchschnitt | 1018,7 | 67,195 |

II. Infusionsperiode:

| Datum | Einfuhr | Ausfuhr | spez. Gewicht | feste Stoffe |
|---|---|---|---|---|
| 23. III. | 1950 ccm | 2240 ccm | 1012 | 58,13 |
| 24. | 1700 | 2200 | 1015 | 76,89 |
| 25. | 1500 | 600 | 1030 | 41,95 |
| 26. | 2120 | 2700 | 1015 | 94,23 |
| 27. | 1500 | 1000 | 1018 | 41,94 |
| 28. | 1500 | 1850 | 1019 | 83,01 |
| 29. | 1750 | 2050 | 1010 | 47,76 |
| 30. | 1500 | 1000 | 1015 | 34,95 |
| 31. | 1500 | 1800 | 1018 | 79,68 |
| | 15020 | 15440 | | |
| | | | 1015,9 | 62,06 |

### III. Erste Nachperiode.

| Datum | Einfuhr | Ausfuhr | spez. Gewicht | feste Stoffe |
|---|---|---|---|---|
| 1. IV. | 1500 ccm | 1450 ccm | 1014 | 47,29 |
| 2. | „ | 2300 | 1010 | 53,59 |
| 3. | „ | 850 | 1025 | 49,51 |
| 4. | „ | 1400 | 1018 | 58,72 |
| 5. | „ | 1600 | 1016 | 59,65 |
| 6. | „ | 1200 | 1024 | 67,10 |
| 11. | „ | 1950 | 1015 | 67,15*) |
| 12. | „ | 1300 | 1020 | 60,58 |
| 13. | „ | 1700 | 1013 | 51,49 |
| | 13500 | 13750 | | |
| | | | 1017,2 | 57,23 |

### IV. Zweite Nachperiode:

| Datum | Einfuhr | Ausfuhr | spez. Gewicht | feste Stoffe |
|---|---|---|---|---|
| 14. IV. | 1500 ccm | 1750 ccm | 1012 | 48,93 |
| 15. | „ | 2550 | 1012 | 61,29 |
| 16. | „ | 1850 | 1013 | 56,04 |
| 17. | „ | 900 | 1022 | 46,13 |
| 18. | „ | 1800 | 1014 | 58,72 |
| 19. | „ | 2700 | 1012 | 75,49 |
| 20. | „ | 1350 | 1016 | 50,33 |
| 21. | „ | 2100 | 1013 | 63,61 |
| 22. | „ | 2250 | 1012 | 62,91 |
| | 13500 | 17250 | | |
| | | | 1014 | 58,16 |

*) Tage mit erhöhtem Blutdruck (siehe Text).

| Datum | Einfuhr | Ausfuhr | spez. Gewicht | feste Stoffe |
|---|---|---|---|---|
| 7. IV. | 1400 ccm | 1700 ccm | 1014 | 55,25 |
| 8. | 1500 | 2150 | 1015 | 75,14 |
| 9. | 1500 | 1000 | 1020 | 46,60 |
| 10. | 1500 | 1550 | 1020 | 72,23 |
| | 5900 | 6400 | | |
| | | | 1017,2 | 62,31 |

In den Tagen vor der ersten Infusion (= Vorperiode) wurden 67,195 gr feste Stoffe — berechnet mittels des Häser'schen Koeffizienten — im Tagesdurchschnitt ausgeschieden. Die drei Infusionstage plus der jeweils folgenden Tage (= Infusionsperiode) brachten einen

Tagesdurchschnitt von 62,06 gr. Die folgenden neun Tage (= erste Nachperiode) 57,23 gr, die zweite Nachperiode 58,16 gr. Demnach ist also eher eine Abnahme der Ausfuhr fester Stoffe zu beobachten. Da andererseits die Ausfuhrmengen an Flüssigkeit in den vier Perioden erst 13800, dann 15440, 13750, 17250 betrug, während die Einfuhrmengen 16100, 15520, 13500 und 13500 gr waren, kann der beobachtete Anstieg des Körpergewichts nicht auf Wasserretention beruhen, sondern es muß die Abnahme der Ausfuhrmengen an festen Stoffen durch eine Äenderung der Stoffwechselverhältnisse verursacht sein, die vielleicht ihrerseits dann wieder zu einer Änderung der Nierenfunktion beigetragen hat.

Als theoretisch wichtiges Ergebnis zeigt die Untersuchung des Einflusses des Cholins auf die Nierenfunktion bei unserem Fall, daß die Senkung des Blutdruckes nicht eine Abnahme der Urinmenge zur Folge hatte, die Hypertonie also nicht als regulatives Moment zur Aufrechterhaltung einer positiven Wasserbilanz anzusehen war.

Weitere Untersuchungen über die Beeinflussung der Nierenfunktion bei Hypertonien durch Cholin und über die vielen im vorhergehenden berührten Einzelfragen sind im Gange.

Untersuchungen über die Beeinflussung der extrarenalen Wasserausscheidung durch Cholin sind noch nicht gemacht worden; in manchen Fällen, die versuchsweise mit einem anderen Präparat behandelt wurden, beobachteten wir starke Schweißausbrüche, eine geringere, aber erkennbare Vermehrung der Schweißsekretion wurde auch bei zahlreichen Infusionen mit Cholinchlorid beobachtet. Da auch theoretisch bei Vagusreizung eine Erhöhung der Schweißsekretion erwartet werden muß, so wird man erwarten dürfen, daß mit genauen Messungen auch eine Vermehrung der Flüssigkeitsabgabe auf diesem Wege festgestellt werden wird.

Zusammengefaßt hatte eine dreimalige intravenöse Infusion von Cholin in Dosen von 600—800 mg in $^1/_4$ % Konzentration eine wesentliche Senkung des Blutdrucks maximal und minimal zur Folge. Die Senkung dauerte bis zum Ende der Beobachtungszeit (vier Wochen) an; unerwünschte Erscheinungen, wie Abnahme der Diruese, traten nicht nur nicht ein, sondern es wurde die vorher negative Wasserbilanz positiv, während sich gleichzeitig

das Körpergewicht und das subjektive Befinden hoben. Eine Schädigung des Herzens kann ebenfalls als ausgeschlossen gelten. Nebenerscheinungen während der Infusion oder unmittelbar danach traten nur in ganz geringem Maß und nur rasch vorübergehend auf.

Patient stellt sich am 15. V. wieder vor mit denselben Beschwerden. Blutdruckmessung ergab 240/130,5 Min. nach Infusion von 600 mg. Cholin betrug der Druck 220/125. Am 16. V. morgens wurde 200/100, am 17. V. morgens 230/115 gefunden, auch hier wieder der Anstieg am dritten Tag. Am Abend des 17. V. wurde 200/110 und am 18. V. morgens 185/105 gemessen.

Die folgenden fünf Infusionen wurden ambulant gegeben. Vor der ersten Druckmessung mußte sich Pat. stets für eine halbe Stunde hinlegen.

| | | | |
|---|---|---|---|
| 25. V. | Vor Infusion . . . . . | 250/125 | (600 mg) |
| | 5 Minuten nachher . . . | 255/135 | (?) |
| 25. V. | (Sehr gewitterschwüler Tag, Patientin fühlt sich schlechter als sonst). | | |
| | Vor Infusion . . . . . | 260/125 | (600 mg) |
| | 10 Minuten nachher . . | 235/132 | |
| | 30 Minuten nachher . . | 235/128 | |
| | subjektiv beträchtliche Erleichterung. | | |
| 2. VI. | Vor Infusion . . . . . | 250/120 | (600 mg) |
| | 5 Minuten nachher . . . | 200/112 | |
| | 10 Minuten nachher . . | 210/112 | |
| 4. VII. | Vor Infusion . . . . . | 220/130 | (600 mg) |
| | 5 Minuten nachher . . . | 190/110 | |
| 9. VII. | Vor Infusion . . . . . | 215/120 | (600 mg) |
| | 5 Minuten nachher . . . | 180/100 | |
| | 1 Stunde nachher . . . | 205/110 | |

Fall II. Der zweite Fall betraf eine 66jährige Frau, bei der vor acht Jahren erstmalig ein Hochdruck festgestellt worden war. An subjektiven Erscheinungen hatte sie anfangs nur häufigen Blutandrang zum Kopf verspürt, in letzter Zeit deutliche Kopfschmerzen.

Patientin war schon seit 22. VI. 1922 in Behandlung des Ambulatoriums der I. Medizinischen Klinik; spezial-

ärztliche Untersuchung stellte damals eine Thrombose des arter. centr. retinae. sin. fest, der Befund am Gefäßsystem war: Herzdämpfung wenig nach links verbreitert, keine Anzeichen von Herzinsufficienz; geringe Sklerose der Arter. radial.; Druck 195/115; über Polyurie und Nykturie keine Angaben. Vom 26. VI. 22 bis 24. V. 23 wurden im Ganzen zehn Aderlässe gemacht, die subjektiv jedesmal Erleichterung brachten. Objektiv wurden am Blutdruck, soweit Messungen vor und nach den Aderlässen vorgenommen wurden, folgende Veränderungen festgestellt:

| Datum: | Menge: | RR vor: | 5 Min nach | Max.: | Min.: |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. VII. 22. | 110 ccm | 195/150 | 170/140 | — 25 | — 10 |
| 24. II. 23. | 70 ccm | 210/130 | 210/130 | 0 | 0 |
| 24. III. 23. | 110 ccm | 210/100 | 200/100 | — 10 | 0 |

Am 29. V. wurden 0,6 gr Cholin in üblicher Weise gegeben. Einlaufgeschwindigkeit 15—18 ccm pro Min. An subjektiven Erscheinungen während des Einlaufs trat nur ein Gefühl der Wärme im Kopf auf.

| Blutdruckwerte | vorher | 5 Min. nach | Max. | Min. |
|---|---|---|---|---|
| | 240/100 | 195/95 | — 45 | — 5 |

Am 5. VI. stellte sich Pat. wieder vor mit gutem subjektivem Befinden. Druck 190/95.

Am 28. 6. traten wieder Kopfschmerzen auf; Aderlaß 120 ccm.

| RR vorher | 5 Min. nach | Max. | Min. |
|---|---|---|---|
| 180/80 | 180/85 | 0 | + 5 |

Fall III. 52jährige Frau, bei der seit dem Eintritt des Klimakteriums hypertonische Erscheinungen auftraten; häufige Entleerungen eines abnorm diluierten Urins, der in den jeweils in der Sprechstunde zur Untersuchung kommenden Portionen ein zwischen 1009 und 1011 fixiertes spez. Gewicht zeigte. Keine periphere Sklerose, keine Zeichen von Herzinsufficienz.

26. X. Injektion von 200 mg. Syncolin, einem durch Esterifizierung gewonnenen Derivat des Bromwasserstoffsalzes des Cholins. Von vielfach stärkerer pharmakologischer Wirkung.

| Blutdruckwerte: | vorher: | 20 Min. nach | 1 Std. nach |
|---|---|---|---|
| | 182/116 | 154/90 | 154/90 |

also maximal — 28, minimal — 26.

Gleich nach der Injektion starker Schweißausbruch.

2. 11. RR. 155/90 Wiederholung der Injektion mit gleichem Präparat; gleiche Dosis, Nebenerscheinungen geringer als beim ersten Mal, doch auch wieder weit stärker als bei Verwendung von Cholinchlorid.

Bis 4. 12. hielt sich der Blutdruck zwischen 155/165 maximal.

Die seit der 1. Injektion zur Untersuchung kommenden Urinportionen zeigten dunklere Farbe, gleiches spezifisches Gewicht, Reichlichkeit nahm ab. Vom 15. 1. ab im Sediment massenhaft Epithelien und Erythrocyten.

Auf weitere Injektionen wurde verzichtet, da ein anderes Präparat damals nicht zur Verfügung stand.

Fall IV. 41jähriger Mann, der durch die subjektiven Begleiterscheinungen einer Hypertonie seit mehreren Jahren in seinem Beruf gestört wird, eine deutliche Arteriosklerose liegt nicht vor, Insufficienzerscheinungen von Seiten des Herzens waren nie zu beobachten. — Blutdruck durchschnittlich über 190 Maximal.

14. 4. 500 mg Cholin in üblicher Weise. Nebenerscheinungen gering.

| Blutdruckwerte | vorher | 10 Min. nach | Max. | Min. |
|---|---|---|---|---|
| | 195/120 | 168/108 | — 27 | — 12 |

17. 4. Blutdruck 168/108
13. 5. „ 182/112. Vor allem auffällig war hier die Besserung des subjektiven Empfindens.

25. 7. Wiederholung der Infusion mit gleicher Dosis.

| Blutdruckwerte | vorher | 10 Min. nach | Max. | Min. |
|---|---|---|---|---|
| | 190/112 | 175/105 | — 15 | — 7 |

9. 8. Blutdruck 147/100
30. 9. „ 170/120

Fall V. 58jähriger Fabrikant, der vor kurzem nach Überanstrengung ziemlich plötzlich mit Herzbeklemmungen, Schwindel, Blutandrang nach dem Kopf erkrankte.

Die Untersuchung zeigte ein stark nach links vergrößertes Herz, hebenden Spitzenstoß, 2. Aortenton verstärkt und akzentuiert. Leber wenig vergrößert, Milz nicht tastbar. Keine Oedeme. Im Urin nichts besonderes, 125 % Hb. Erythrocyten 6,1 Mill. Polycytaemia ruba. Blutdruck 200/130.

Harnmenge an der unteren Grenze der Norm, Variabilität des spez. Gewichts gering.

Der Druck hielt sich in den ersten Tagen zwischen 210 und 195 Maximal.

Infusion von 600 mg Cholin. Keine Nebenerscheiungen.

| Blutdruck | vorher | 5 Min. nach | Max. | Min. |
|---|---|---|---|---|
| | 195/110 | 165/105 | — 30 | — 5 |

Vier Tage später Wiederholung:

| Blutdruck | vorher | 5 Min. nach | 7 Std. nach | Max. | Min. |
|---|---|---|---|---|---|
| | 195/110 | 180/105 | 178/100 | — 15 | — 5 (5 Min.n.) |
| | | | | — 17 | — 10 (7 St. n.) |

Fall VI. 65jähriger Straßenarbeiter, der wegen Berufsunfallfolgen zu begutachten war. Er zeigte starke psychische Beeinflußbarkeit seines somatischen Zustandes. Die Untersuchung von Herz und Gefäßsystem zeigte ein nach rechts und links verbreitertes Herz mit guter Funktion, der 2. Aortenton war stark akzentuiert. Der Puls gespannt, die Arterien rigide und leicht geschlängelt. Der Blutdruck betrug am ersten Tag 225/110, am zweiten Tag 160/87, 210/95, 188/110. An den folgenden Tagen hielt er sich zwischen 190/165 maximal. Das Minimum blieb um 95 konstant.

Kurz vor der ersten Infusion wurde 230/112 gemessen, ein wohl wieder psychisch bedingter Wert, da etwa eine Stunde vorher derselbe Wert wie an den vorhergehenden Tagen erhoben worden war.

5 Minuten nach Infusion von 600 mg Cholin in üblicher Weise wurden 206/98 gemessen, 2 Stunden später 162/90 und 7 Stunden später 175/90.

Wie weit die Senkung hier auf die Infusion zurückzuführen ist, bleibt wohl ungewiß. Als sicher muß jedoch hervorgehoben werden, daß der tiefste Wert 162 nicht wesentlich unter dem während der vorhergehenden Zeit der Bettruhe erreichten war.

4 Wochen später kam Patient wieder zur Aufnahme, zeigte 5 Tage lang Druckwerte von 182/92 bis 180/85. Infusion von 600 mg Cholin brachte folgende Veränderungen:

| | | Max. | Min. |
|---|---|---|---|
| Vorher | 180/85 | | |
| sofort nach | 190/100 | + 10 | + 15 |
| 1 Std. nach | 175/100 | — 5 | + 15 |

Wiederholung vier Tage später:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Vorher | 177/100 | | |
| sofort nach | 168/98 | — 9 | — 2 |
| 7 Std. nach | 190/105 | + 13 | + 5 |
| 36 Std. nach | 185/105 | | |

Eine Berechnung der Ausfuhr fester Stoffe im Urin zeigte eine Durchschnittsausfuhr von 29,63 g vorher, 33,06 g nachher pro Tag.

Fall VII. 62jähriger Buchhalter, der schon zehn Wochen vor der Aufnahme einen apoplektischen Insult erlitten hatte, kurz vor der Aufnahme einen zweiten. Vor angeblich 27 Jahren Wassersucht mit Anschwellung der Beine, seit einem Jahr Atemnot, Herzklopfen bei körperlichen Anstrengungen, Asthmaanfälle, Kopfschmerzen, Schwindel, Polyurie.

Jetzt: Facialis-Parese rechts, leicht verwaschene Sprache, geringe spastische Parese der rechten Extremitäten. Sehnenreflexe rechts lebhafter als links. Babinski rechts positiv. Doppelbilder. Herz nicht vergrößert, dumpfer l. Ton an der Spitze, Extrasystolie, perpetuelle Arhythmie. Puls gespannt, Sklerose durch Tasten nicht erkennbar. Kleine bronchopneumonische Herde.

Druck 200/130. Albumen im Harn (+), im Sediment Leucocyten, granulierte Cylinder.

Nach acht Tagen Bettruhe: Druck 160/109.

Infusion 600 mg Cholin; keine Nebenerscheinungen.

Blutdruck:

| | | Max. | Min. |
|---|---|---|---|
| Vorher | 180/102 | | |
| sofort nach | 175/100 | — 5 | — 2 |

Drei Tage später Wiederholung:

Blutdruck:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Vorher | 180/90 | | |
| sofort nach | 180/100 | 0 | + 10 |

Während der nächsten vier Wochen schwankte der Druck zwischen 180/90 und 190/90. Einmal wurde an zwei aufeinanderfolgenden Tagen 203/100 und 195/103 gemessen.

Infusion 600 mg Cholin.

Blutdruck:

| | | Max. | Min. |
|---|---|---|---|
| Vorher | 180/90 | | |
| 15 Min. nach | 205/100 | + 25 | + 10 |
| 8 Std. nach | 170/100 | — 10 | + 10 |
| 24 Std. nach | 190/90 | + 10 | 0 |

Fall VIII. 55jähriger Spengler erlitt vor zwei Jahren einen apoplektischen Insult. Heute noch geringe Paraplegie beider Beine, gesteigerte Sehnenreflexe, kein Babinski.

Die Herzmasse nach allen Richten über Mittel, Aorta verbreitert, 2. A. T. leicht akzentuiert. Aktion regelmäßig. Am stark gespannten Puls Sklerose nicht sicher tastbar.

Druck bei der Aufnahme: 195/80, nach fünf Tagen Bettruhe 160/70.

Die während der folgenden fünf Wochen gemessenen Maximaldrucke schwankten zwischen 155 und 175, die Minimalwerte zwischen 55 und 75.

Eine nun folgende Cholininfusion ergab folgende Veränderungen:

| Druck: | | Max. | Min. |
|---|---|---|---|
| Vorher | 155/75 | | |
| 5 Min. nach | 155/68 | 0 | — 7 |
| 1 Std. nach | 148/75 | — 7 | 0 |

Zusammengefaßt ergibt sich als Effekt der Cholinapplikation bei hypertonischen Blutdruckwerten:

Es wurden 22 Infusionen bei 7 Fällen gemacht. Von den 7 Fällen waren 5 solche, bei denen sich von peripherer Sklerose nichts oder nur wenig, von Erscheinungen an der Harnausscheidung, die auf arteriolosklerotischer Veränderungen an den Nieren zu beziehen wären, nur wenig oder nichts nachweisen ließ; 15 von den 22 Infusionen wurden an solchen Fällen gemacht. Bei den 2 anderen Fällen lag ausgesprochene periphere zentrale und cerebrale Sklerose vor.

Die Ergebnisse der Cholininfusionen bei diesen 2 letzteren Fällen waren:

I. Innerhalb 10 Minuten

1. a) Senkung von Maximum und Minimum 1mal von 7
   b) Senkung des Maximums bei gleichbleibendem Minimum keinmal
   c) Senkung des Maximums und Anstieg des Minimums 1mal.

Eine wesentliche Senkung (= über 10 mm) keinmal.

2. a) Gleichbleiben des Maximums und Senkung des Minimums 1mal
   b) Gleichbleiben des Maximums und Anstieg des Minimums 1mal.
3. a) Anstieg des Maximums und Minimums 2mal. Beide Male vom Werte von 10 mm und darüber
   b) Anstieg des Maximums und Senkung des Minimums keinmal.

Die eine scheinbar wesentliche Senkung von Maximum und Minimum muß aus den oben genannten Gründen unberücksichtigt bleiben; der tatsächliche Effekt geht nicht über die Fehlergrenze hinaus.

II. Nach einer Stunde

ist in einem Falle die Erhöhung des Maximums um 10 mm wieder ausgeglichen worden und der Maximalwert um 5 mm unter den Ausgangswert gesunken, der Minimalwert ist unverändert höher als anfangs; im anderen Fall ist das Maximum nachträglich doch noch gesunken um 7 mm, die Senkung des Minimums glich sich aber wieder aus.

Es ist demnach bei Patienten mit arteriosklerotisch-veränderten Gefäßwänden in keinem Fall eine wesentliche Senkung, in zwei Fällen sogar eine paradoxe Reaktion eingetreten.

Eine Beziehung zwischen der Höhe des Ausgangswertes und dem Grad der Senkung besteht hier nicht.

Das Ansprechen des Blutdrucks auf Cholin bei arteriosklerotischen Veränderungen und bei gleichzeitigem hypertonischem Blutdruck ist also kein anderes als in dem Fall der Vorversuche mit nicht erhöhtem Blutdruck und Arteriosklerose.

Ob die verlorene Elastizität der peripheren Arterien oder ob zentrale Veränderungen als Ursache anzusehen sind, läßt sich bei dem Vorliegen deutlicher cerebraler Sklerose in allen drei Fällen nicht beurteilen.

Das Ausbleiben einer Beeinflussung hypertonischer Blutdruckwerte nach einer Apoplexie deckt sich mit den Erfahrungen, die Kauffmann (45) mit Nitriten gemacht hat. Daß aber Cholininfusionen bei den einem Insult vorausgehenden Tonussteigerungen in der Gefäßmuskulatur deutliche Wirkung zeigen würde, also bis zu einem gewissen Grad prophylaktisch benutzt werden könnten, er-

scheint wahrscheinlich. Versuche in diesem Sinne erscheinen vor allem deshalb aussichtsreich, weil die künstliche Beeinflussung dieser funktionellen Komponente bei individuell richtiger Dosierung eine beträchtliche Dauerwirkung zeigte (siehe unten).

Bei den 5 Fällen (= 15 Infusionen), bei denen die arteriosklerotischen Veränderungen allem Anschein nach noch nicht zu einer Fixation geführt hatten, zeigten sich im einzelnen folgende Ergebnisse:

I. Innerhalb 10 Minuten

1. a) Senkung von Maximum und Minimum 9mal (= 60 %), von denen als unwesentlich auszuscheiden wären 0
   b) Senkung des Maximums bei gleichbleibendem Minimum 0
   c) Senkung des Maximums und Anstieg des Minimums 2mal
2. Gleichbleiben des Maximums 1mal, dabei Anstieg des Minimums
3. Anstieg des Maximums 1mal, dabei auch Anstieg des Minimums.

II. Soweit jedoch weitere Beobachtung der Blutdruckkurve ausgeführt wurde, zeigte sich in allen Fällen, daß solche anfängliche Steigerungen nur von kurzer Dauer waren, daß die Werte, die nach einer Stunde gemessen wurden, alle wesentlich unter dem Ausgangswert lagen. Bei einer Infusion war der zuletzt gemessene Minimalwert noch 3 mm höher als der Ausgangswert, allerdings wurde diese Messung nur 30 Minuten nach der Infusion ausgeführt.

Die Zeitdauer und der Kurvenverlauf bis zur Erreichung des Tiefpunktes war nicht nur individuell verschieden, sondern auch bei demselben Individuum bei aufeinanderfolgenden Infusionen von einander abweichend. Bei einem Fall (I) näherte sich der Verlauf der Kurve vom Ausgangspunkt zum Tiefpunkt bei drei kurz aufeinanderfolgenden Infusionen immer mehr einer ungebrochenen Linie.

Den Grad der Senkung in ein Abhängigkeitsverhältnis zur Höhe des Ausgangswertes zu bringen, geht bei der Mehrzahl der Fälle nicht an, weil wir gesehen haben, daß die Tiefpunkte mit individuell verschiedener Schnelligkeit

erreicht, bei den nicht stationär behandelten Patienten dieser Zeitpunkt aber nicht abgewartet werden konnte.

Immerhin aber wurden bei Ausgangswerten unter 200 Ausschläge von 30 mm nur einmal unter 5, darüber nie, bei Ausgangswerten über 200 Ausschläge unter 30 mm nur zweimal unter 8 beobachtet; den größten Ausschlag von 70 mm sahen wir beim höchsten gemessenen Ausgangswert von 260 mm.

Die Dauer der Wirkung war ebenso individuell verschieden. Objektiv festgestellt wurde bei einem Fall (I) eine Dauer von vier Wochen nach dreimaliger Applikation; nach den Angaben über subjektives Empfinden und nach gelegentlichen Stichproben konnte sie erschlossen werden bei Fall II auf vier Wochen nach einer Infusion, bei Fall III auf fünf Wochen nach zweimaliger und bei Fall IV auf vier Wochen nach der ersten und zwei Monate nach der zweiten Infusion.

## Zusammenfassung.

Die Wirkung des Cholins auf den Blutdruck wurde an 43 Infusionen verfolgt.

Blutdrucksteigerungen wurden beobachtet bei Ausgangswerten, die unter den Durchschnittswerten für das Maximum lagen, d. h. unter 115 mm.

In allen anderen Fällen wurde Senkung beobachtet, die um so beträchtlicher war, je höher der Ausgangswert; bei arteriellem Hochdruck wurde Senkung bis zu 70 mm Hg. erzielt.

Abweichung von dieser Regel wurde beobachtet bei solchen Fällen, in denen ausgeprägte periphere Sklerose vorlag. Hier trat entweder keine Veränderung ein, oder nur Steigerung, unabhängig von der Höhe des Ausgangswertes.

Diese paradoxe Reaktion arteriosklerotischer Gefäße auf Cholin stellt eine Parallele dar zu der Reaktionsweise arteriosklerotischer Gefäße, die bei Anwendung thermischer Reize beobachtet worden ist.

In einzelnen Fällen von Hypertonie ohne periphere Sklerose trat die Senkung erst nach kurzer primärer Steigerung ein.

An plethysmographischen Armkurven wurde Volumenzunahme beobachtet, doch war eine Beziehung zwischen dem Grad der Volumenzunahme und dem Grad der Blutdrucksenkung nicht zu beobachten.

Kapillarmikroskopisch wurde ein Fall von Hypertonie untersucht; es trat Erweiterung der Kapillaren und der subpapillären Gefäße und Stromverlangsamung nach Cholin ein. Diese Veränderungen gingen dem Eintritt der Blutdruckwirkung zeitlich voraus, glichen sich aber schnell wieder aus, während die Blutdrucksenkung erst später ihren Tiefpunkt erreichte.

Die renale und extrarenale Wasserabgabe wurde vermehrt, die Ausscheidung fester Stoffe im Urin zeigte keine einheitliche Beeinflussung.

In einem Fall von Hypertonie mit deutlicher Isothenurie traten normale Verhältnisse in der Beziehung von Harnmenge und Schwankungen des spezifischen Gewichtes wieder ein.

Die Dauer der Wirkung zeigte individuelle Verschiedenheit; bei nicht erhöhten Blutdruckwerten war nach 24 Stunden keine Wirkung mehr sichtbar, bei hypertonischen Werten wurde Dauer der Senkung bis zu zwei Monaten beobachtet.

Zum Schlusse komme ich einer angenehmen Pflicht nach, wenn ich meinen Dank ausspreche, vor allem meinem verehrten Chef Herrn Geheimrat v. Romberg für die vielerlei Anregung und Förderung und für Überlassung der Fälle aus dem Material der Klinik, sodann Herrn Prof. Klee, der mir diesen Teil der Untersuchungen über die klinische Brauchbarkeit des Cholins übertrug.

Die Durchführung der Untersuchungen wurde mir ermöglicht durch eine Stiftung, die von Herrn Geheimrat Grimm, Dr. Scheidemantel und Generalkonsul Sobotka der I. Medizinischen Klinik in einer Zeit wirtschaftlicher Not zu Forschungszwecken zur Verfügung gestellt worden war; ich möchte nicht verfehlen, ihnen auch an dieser Stelle meinen Dank auszusprechen.

# Literaturverzeichnis.


1. Strecker: Liebigs Annalen. Bd. 123.
2. Dybkowsky: Erdmanns Journal. Bd. 100. p. 153.
3. Gathgens: Dorpater med. Zeitschr. 1870; Virch. Arch. 1872.
4. Asher u. Wood: Zeitschr. f. Biologie 1899. Bd. 37.
5. Moot u. Halliburton: British med. journ. 1899 I. p. 1082. Journ. of phys. 1899 vol. 23. Proceedings of the Royal Soc. of London 1899 vol. 65.
6. Osborn u. Vincent: Journ. of physiology 1900 vol. 25.
7. Formanek: Presse médicale 1903.
8. Renelli: Archivio di farmacol. sperin. 1914 Nr. 17.
9. Lohmann: Pflügers Arch. Bd. 118. Bd. 122.
10. Desgrez u. Chevalier: Comptes rend. acad. des Sciences 1908 vol. 146. t 21.
11. Modrakowski: Pflügers Arch. 1908. Bd. 124.
12. Popielski: Zeitschr. f. physiol. Chemie 1911. Bd. 70.
13. Abderhalden: Med. Klinik 1910 p. 883.
    Abderhalden u. Müller: Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 65 u. 74.
14. Müller: Pflügers Arch. 1910. Bd. 134.
15. Klotz: Arch. f. exp. Path. 1911. Bd. 65.
16. Pal: Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1911. Bd. 9.
17. Exner u. Sywek: D. Zeitschrift f. Chirurg. 1906. Bd. 5.
18. Werner: Med. Klinik 1912 p. 1160.
19. Sommer: Strahlentherapie 1913. Bd. 3. p. 871.
20. Szécsi: Med. Klinik 1912 p. 116.
21. Meidner: Therap. d. Gegenw. 1912 p. 1466.
22. Werner u. Szécsi: Med. Klinik 1912 p. 1466.
23. Czerny: Med. Kl. 1912 p. 1467. M. m. W. 1912 p. 2210.
24. Trinkler: Zentralbl. f. Chirurg. 1913 p. 242.
25. Sellei: Zeitschr. f. Chemotherapie 1913 p. 406.
26. Rapp: M. n. W. 1914 p. 1112.
27. Simon: Theramp. Monatsschr. 1914 p. 313.
28. Hoffmannn: Wien. klin. Woch. 1905. Nr. 36.
29. Exner u. Zdarek: Wien. klin. Woch. 1905. Nr. 4.
30. Hippel v. u. Pagenstecher: M. m. W. 1906. 1905 Nr. 4.
31. Schwarz: Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen. Bd. 35.
32. Ritter u. Allmann: Strahlentherapie 1914. Bd. 4 p. 398.
33. Werner u. Lichtenberg: D. m. W. 1906. Nr. 39.
34. Mehler u. Asher: M. m. W. 1913 p. 748.
35. Baisch: M. m. W. 1914 p. 1613.

36. Mehler u. Asher: M. m. W. 1913 p. 1041.
37. Fischer: Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 161. Heft 1 u. 2.
38. Renshaw u. Atkins: Journ. of the Amerk. Chemie. Soc. Vol. 32 p. 130.
39. Deyke u. Much: M. m. W. 1909 p. 1985.
40. Löwenstein: Zentralbl. f. Bakt. I. Bd. 53 p. 541.
41. Werner: D. m. W. 1905. Nr. 2.
42. Werner: M. m. W. 1905. Nr. 15.
43. Klee u. Grossmann: Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1923.
44. Werner: Med. Klinik 1912 p. 1160.
45. Kauffmann: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 42.
46. Disk. Verh. d. Kongr. f. innere Medizin 1923.
47. v. Hoesslin: Beitr. z. chem. Phys. u. Path. Bd. 8 p. 27.
48. cit n. Weil: Die innere Sekretion, Berlin 1921. p. 124.
49. Ellinger: M. m. W. 1914 p. 2336.
50. Enthoven: Bradykardie und Bigeminie, Med. Tijd. f. Geneesk. 1916. Nr. 25.
51. Golowinski: Pflügers Arch. Bd. 157.
52. v. Romberg: Ueber d. Blutdruck. Arch. f. Augenh. 90. 1922. H. 4.
53. Durig: Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1923.
54. Desgrez: Comptes rend. acad. des sciences vol. 135.
55. Asher u. Pearee: Zeitschr. f. Biologie.

# Lebenslauf.

Als Sohn des damaligen Amtsgerichtsrats Ludwig Großmann wurde ich am 17. 8. 1892 in Altkirch im Oberelsaß geboren.

Ich besuchte das Gymnasium in Altkirch, dann in Straßburg, absolvierte im Jahre 1911 und begann, nachdem ich meiner Militärpflicht genügt hatte, an der Universität Straßburg meine medizinischen Studien.

Nach fünfjähriger Unterbrechung durch den Krieg, den ich zuletzt als Feldhilfsarzt mitmachte, vollendete ich mein Studium an der Universität München, wo ich mein Staatsexamen mit dem 7. Mai 1921 beendigte und mit dem gleichen Tage approbiert wurde.

Bis zum April 1925 war ich als Volontärassistent an der I. Medizinischen Klinik in München tätig.

Wirtschaftliche Not, der Verlust meines Vermögens, die Aussichtslosigkeit, in der damaligen Zeit auf das Freiwerden von klinischen Assistentenstellen zu warten, zwangen mich, auf die Fortsetzung klinischer Studien zu verzichten und eine bezahlte Stellung anzunehmen: April 1925 bis Oktober 1929 Tätigkeit als Assistent am Städtischen Krankenhaus Rastatt i. B.